

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

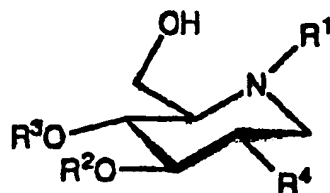


|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>(51) 国際特許分類6</b><br>C07H 17/02, A61K 31/70  | <b>A1</b>   | <b>(11) 国際公開番号</b><br>WO97/00881<br><br><b>(43) 国際公開日</b><br>1997年1月9日(09.01.97) |
| <b>(21) 国際出願番号</b><br>PCT/JP96/01730<br><br><b>(22) 国際出願日</b><br>1996年6月21日(21.06.96)<br><br><b>(30)優先権データ</b><br>特願平7/155776<br>1995年6月22日(22.06.95)<br><br><b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b><br>日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP)<br>〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地<br>Kyoto, (JP)<br><b>(71) 出願人: および</b><br><b>(72) 発明者</b><br>長谷川明(HASEGAWA, Akira)(JP/JP)<br>〒500 岐阜県岐阜市加野大蔵山1735番地の160 Gifu, (JP)<br><b>(72) 発明者: および</b><br><b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b><br>大木忠明(OHGI, Tadaaki)(JP/JP)<br>〒520 滋賀県大津市国分二丁目24-33 Shiga, (JP)<br>瀬戸隆志(SETO, Takashi)(JP/JP)<br>〒612 京都府京都市伏見区中島河原田町31-1 Kyoto, (JP)  | <b>森 和哉(MORI, Kazuya)(JP/JP)</b><br>〒604 京都府京都市中京区西ノ京小堀池町19-301 Kyoto, (JP)<br><br><b>(81) 指定国</b> JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br><b>添付公開書類</b><br>国際調査報告書<br>請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。 |  |
| <b>(54)Title: MORANOLINE DERIVATIVES</b><br><br><b>(54)発明の名称</b> モラノリン誘導体<br><br><div data-bbox="457 1344 898 1528"></div><br><br><b>(57) Abstract</b><br>Moranoline derivatives represented by structural formula (I), wherein R <sup>1</sup> represents lower alkyl substituted by acyl, alkoxycarbonyl, cyano, alkylcarbamoyl, nitro, acylamino, alkylthio, hydroxy or aryloxy, phenyl-lower alkyl wherein the benzene ring optionally has substituent(s) such as hydroxy, lower alkoxy, lower alkyl, halogeno, cyano, lower alkylcarbamoyl, nitro, acylamino, alkylthio or carboxy, lower alkyl substituted by a 5-membered unsaturated heterocycle optionally substituted by lower alkyl, alkenyl, arylalkenyl or higher alkyl; R <sup>2</sup> and R <sup>3</sup> are different from each other and each represents galactopyranosyl or fucopyranosyl substituted by hydroxysulfonyl or a metal salt thereof; and R <sup>4</sup> represents hydroxy or acetamide. The compounds are useful in the medicinal field, for example, as an antiinflammatory agent or a preventive or remedy for ischemia and reflow disorders. |   |  |

Richard A. Mueller et al.  
Serial No. 09/249,220  
Filed 2/12/99  
Our File SRL 6109  
Ref. No. 51

(57) 要約

本発明は、下記構造式[I]で表されるモラノリン誘導体に関する。



[I]

式中R¹は、アシル、アルコキシカルボニル、シアノ、アルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、水酸基若しくはアリアルオキシで置換された低級アルキル、ベンゼン環が無置換若しくは1以上の置換基として水酸基、低級アルコキシ、低級アルキル、ハロゲン、シアノ、低級アルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、若しくはカルボキシで置換されたフェニル低級アルキル、無置換若しくは低級アルキルで置換された5員環不飽和複素環で置換された低級アルキル、アルケニル、アリアルアルケニル又は高級アルキルを表し、R²及びR³は、互いに異なり、ヒドロキシスルホニル若しくはその金属塩で置換されたガラクトピラノシル又はフコピラノシルを表す。R⁴は、水酸基又はアセタミドを表す。

本発明に係るモラノリン誘導体は、医薬の分野、例えば抗炎症剤や虚血及び再灌流障害の予防・治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|     |              |    |             |    |             |    |            |
|-----|--------------|----|-------------|----|-------------|----|------------|
| AL  | アルバニア        | DE | ドイツ         | LI | リヒテンシュタイン   | PL | ポーランド      |
| AM  | アルメニア        | DK | デンマーク       | LC | セントルシア      | PT | ポルトガル      |
| AT  | オーストリア       | EE | エストニア       | LK | セイロン        | PR | プエルトリコ     |
| AU  | オーストラリア      | ES | スペイン        | LR | リベリア        | RO | ルーマニア      |
| AZ  | アゼルバイジャン     | FI | フィンランド      | LS | レソト         | RU | ロシア連邦      |
| BA  | ボスニア・ヘルツェゴビナ | FR | フランス        | LT | リトアニア       | SD | スーダン       |
| BB  | バルバドス        | GA | ガボン         | LU | ルクセンブルグ     | SE | スウェーデン     |
| BE  | ベルギー         | GB | イギリス        | LV | ラトヴィア       | SG | シンガポール     |
| BFG | ブルキナ・ファソ     | GE | グルジア        | MC | モナコ         | SI | スロヴェニア     |
| BG  | ブルガリア        | GN | ギニア         | MD | モルドヴァ共和国    | SK | スロバキア      |
| BJ  | ベナン          | GR | ギリシャ        | MG | マダガスカル      | SN | セネガル       |
| BR  | ブラジル         | HU | ハンガリー       | MK | マケドニア旧ユーゴスラ | SZ | スワジランド     |
| BY  | ベラルーシ        | IE | アイルランド      |    | マウリタニア共和国   | TG | トーゴ        |
| CA  | カナダ          | IL | イスラエル       | ML | マリ          | TD | チャド        |
| CFG | 中央アフリカ共和国    | IS | アイスランド      | MN | モンゴル        | TJ | タジキスタン     |
| CG  | コンゴ          | IT | イタリア        | MR | モリタニア       | TM | トルクメニスタン   |
| CH  | スイス          | JP | 日本          | MW | マラウイ        | TR | トルコ        |
| CI  | コート・ジボアール    | KE | ケニア         | MX | メキシコ        | TT | トリニダード・トバゴ |
| CN  | 中国           | KG | キルギスタン      | NE | ニジェール       | UA | ウクライナ      |
| CU  | キューバ         | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NL | オランダ        | UG | ウガンダ       |
| CZ  | チェコ共和国       | KR | 大韓民国        | NO | ノルウェー       | US | アメリカ合衆国    |
|     |              | KZ | カザフスタン      | NZ | ニュージーランド    | UZ | ウズベキスタン    |
|     |              |    |             |    |             | VN | ヴェトナム      |

## 明 細 書

## モラノリン誘導体

## 技術分野

本発明は、医薬の分野、例えば抗炎症剤や虚血及び再灌流障害の予防・治療剤として有用である新規なモラノリン誘導体に関する。

## 背景技術

シアル酸を含有する糖脂質や糖タンパク質等の糖鎖化合物は、ホルモン、細菌毒素、ウイルスその他の受容体機能をもち、また、細胞の認識、分化、増殖、接着、ガン化、免疫、老化などの基本的で、かつ動的な生命現象に深く関与していることから、注目を集めている物質である。とくに、シアル酸を含有するシアリルルイス型糖鎖は、有用な生理活性を有しているので、医薬への応用が活発に研究されている。

しかしながら、シアリルルイス型糖鎖誘導体は、シアル酸、ガラクトース、グルコサミンおよびフコースの四糖を基本構造としており、その製造には多数の工程と複雑な操作を必要とする。そのため、シアリルルイス型糖鎖誘導体の製造を経済的かつ、効率的に工業的規模で大量合成を行うには問題があった。

これらシアル酸誘導体は天然界に微量成分として存在しているがゆえに、生体から純粋な単一化合物として得ることは極めて困難であった。そのためシアル酸誘導体を医薬品へ応用する研究は、新しい研究分野として大いに注目を浴びている。

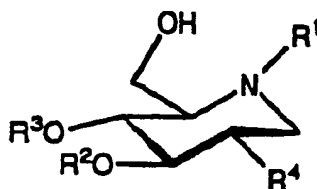
最近の研究では、シアル酸をスルホン酸でミミックした、シアル酸を含まない三糖性ヒドロキシスルホニルルイス型糖鎖誘導体も、四糖性シアリルルイス型糖鎖誘導体と同じく、細胞接着に関与するセレクチンに拮抗阻害作用を有することが報告されている (Glycobiology vol.3, no.6 pp.633-639, 1993)。これまでに、シアル酸をスルホン酸や酢酸でミミックした例として国際公開WO94/20514号や特表平7-501341号公報が知られている。

本発明者らは、シアル酸をヒドロキシスルホニルでミミックした、モラノリンを含有する三糖性ルイス型糖鎖誘導体に係る国際出願を行った(PCT/JP95/00610)。本出願人らの発明に係る化合物は、グルコサミンの代わりにモラノリンを含有しており、グルコサミンを構成糖とした前述の天然型糖鎖誘導体の発明に係る化合物とは構造的に異なるものである。

本発明の目的は、以下に示す医薬として有用な新規物質である三糖性ヒドロキシスルホニルルイス型モラノリン誘導体及びそれを製造するために有用な中間体を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者らは、さらに検討を重ね鋭意研究を行った結果、上記、PCT/JP95/00610号に係る、シアル酸をスルホン酸エステルでミミックしたモラノリン誘導体の窒素原子に置換基を導入した一般式[I]、[II]及び [III]で表される化合物が上記目的に適合しうることを見出し本発明を完成した。



[I]

式中R<sup>1</sup>は、①アシル、アルコキシカルボニル、シアノ、アルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルカンスルホンアミド、アルコキシアルコキシアルコキシアミド、アラルキルオキシアミド、水酸基若しくはアリールオキシで置換された低級アルキル、②ベンゼン環が水酸基、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジアルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はカルボキシから選ばれる1から3個の置換基で置換されていてもよいフェニル低級アルキル、③アルキルで置換されてい

てもよい5員不飽和複素環で置換された低級アルキル、④アルケニル、⑤アリアルアルケニル、⑥高級アルキル、又は⑦3- (フルオレセインチオカルバミル) アミノプロピルを表し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、互いに異なり、ヒドロキシスルホンニル若しくはその金属塩で置換されたガラクトピラノシル又はフコピラノシルを表す。 $R^4$ は、水酸基又はアセタミドを表す。

式[I]において、 $R^1$ で示される①アシル、アルコキシカルボニル、シアノ、アルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルカンスルホンアミド、アルコキシアルコキシアルコキシアミド、アラルキルオキシアミド、水酸基若しくはアリアルオキシで置換された低級アルキルの低級アルキルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1から6のものが好ましい。

アシルとして、炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数3～5のものが好ましく、プロピオニル、バレリル、ピバロイルが好ましい。

アルコキシカルボニルとして、アルキル部分が炭素数1から7のアルコキシが挙げられる。炭素数1から3のアルコキシが好ましく、特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルが好ましい。

アルキルカルバモイルとして、アルキル部分が炭素数1から7のものが挙げられる。アルキル部分が炭素数1から3のアルキルカルバモイルが好ましく、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイルが好ましい。

アシルアミノとして、炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数2から4のものが好ましく、アセタミド、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノが好ましい。

アルキルチオとして、直鎖状又は分枝状の炭素数1から6のアルキルチオが好ましい。

アルカンスルホンアミドのアルカン部分として、炭素数1から20のアルカンが挙げられる。炭素数5から15のアルカンを有するアルカンスルホンアミドが好ましく、特にデカンスルホンアミド、ノナンスルホンアミド、オクタンスルホンアミドが好ましい。

アルコキシアルコキシアルコキシアミドのアルコキシ部分として炭素数1から6のアルコキシが挙げられる。炭素数1から3のアルコキシが好ましく、メトキシメトキシメ

トキシアミド、エトキシエトキシエトキシアミド、プロポキシプロポキシプロポキシアミドが好ましい。

アラルキルオキシアミドのアラルキル部分として炭素数7から20ものが挙げられる。炭素数7から9のアラルキル部分を有するものが好ましく、ベンジルオキシアミド、フェネチルオキシアミド、フェニルプロポキシアミドが好ましい。

アリールオキシとして、炭素数6から20のものが挙げられる。炭素数6から10のものが好ましく、フェノキシ、ナフトキシが好ましい。

従って、 $R^1$  で示されるアシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルカンスルホンアミド、アルコキシアルコキシアルコキシアミド、水酸基若しくはアリールオキシで置換された低級アルキルの具体例として、プロピオニルメチル、バレリルエチル、ピバロイルプロピル、メトキシカルボニルブチル、エトキシカルボニルペンチル、プロポキシカルボニルヘキシル、3-シアノプロピル、メチルカルバモイルエチル、プロピルカルバモイルペンチル、6-ニトロヘキシル、アセタミドメチル、ブチルアミノエチル、メチルチオプロピル、エチルチオブチル、プロピルチオペンチル、ブチルチオヘキシル、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、5-ヒドロキシペンチル、2,4,6-トリヒドロキシヘキシル、2-フェノキシエチル、4-フェノキシブチル、6-フェノキシヘキシル等を挙げることができる。

式(I)中 $R^1$  で表される、②ベンゼン環が水酸基、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジアルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はカルボキシから選ばれる1から3個の置換基で置換されていてもよい、フェニル低級アルキルの低級アルキルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数1から3のアルキルが好ましくメチル、エチル、プロピル、イソプロピルが好ましい。

アルコキシとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1から6のアルコキシが挙げられる。

炭素数1から3のものが好ましく、メトキシ、エトキシ、プロポキシが好ましい。

ベンゼン環に置換したアルキルとして、直鎖状又は分枝状の炭素数1から6のアルキルが挙げられる。炭素数1から3のものが好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが好ましい。

ハロゲン化アルキルのアルキルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数1から3のものが好ましく、トリフルオロメチル、が好ましい。

モノ若しくはジアルキルカルバモイルのアルキルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数1から3のアルキルが好ましく、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイルが好ましい。

アシルアミノとして、炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数2から4のものが好ましく、アセタミド、プロピオニルアミノ、ブチルアミノが好ましい。

アルキルチオとして、直鎖状又は分枝状の炭素数1から6のアルキルチオが好ましい。

モノ若しくはジアルキルアミノのアルキルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数1から3のアルキルが好ましく、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノが好ましい。

従って、式中R<sup>1</sup>で表されるベンゼン環が水酸基、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジアルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はカルボキシから選ばれる1から3個の置換基で置換されていてもよい、フェニル低級アルキルの具体例として、p-トリフルオロメチルフェネチル、4-(m-ジメチルアミノフェニル)ブチル、5-(m-シアノフェニル)ペンチル、6-(p-カルバモイルフェニル)ヘキシル、3-(2,4-ジニトロフェニル)プロピル、(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピル、(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル、p-メチルベンジル、m-プロモベンジル、p-ヘキシルオキシベンジル、m-(プロピオニルアミノメチル)ベンジル、p-(バレリルアミノエチル)フェネチル、4-(3-

メチルチオ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル、p-カルボキシベンジルを挙げることができる。

式[I]中 $R^1$ で表される③アルキルで置換されていてもよい5員不飽和複素環で置換された低級アルキルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1から6のものが挙げられる。炭素数1から3のものが好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが好ましい。アルキルで置換されていてもよい5員不飽和複素環の5員不飽和複素環として、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾールを挙げることができる。

アルキルで置換されていてもよい5員不飽和複素環として、フルフリル、5-メチルフルフリル、2-テニル、5-メチル-2-テニルが好ましい。

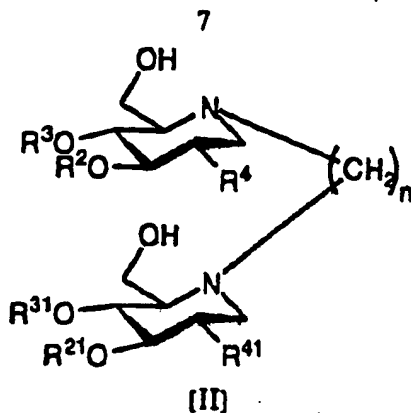
式[I]中 $R^1$ で表される④アルケニルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2から35のものが挙げられる。ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、オレイル、リノレイル、アラキドニル、バクセニルが好ましい。

式[I]中、 $R^1$ で表される⑤アリールアルケニルのアリールとして、フェニル、ナフチルが挙げられる。アルケニルとして上述のものが挙げられる。好ましい例としてスチリル、シンナミルが挙げられる。

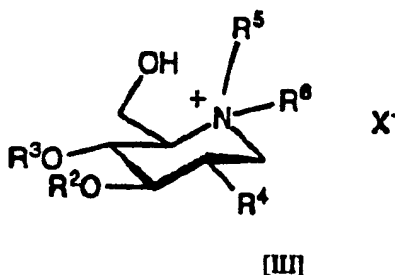
式[II]中、 $R^1$ で表される⑥高級アルキルとして、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数7~36のアルキルが挙げられる。炭素数7から30のものが好ましく、オクチル、デシル、ラウリル、ミリスチル、ヘキサデシル、ステアリル、エイコシル、2-テトラデシルヘキシデシルが好ましい。

$R^2$ 、 $R^3$ で表されるヒドロキシスルホニルの金属塩としてアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩が挙げられ、アルカリ金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩が好ましく、アルカリ土類金属塩としては、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩が好ましい。

次式[II]において、 $n$ は1~10の整数を表す。このうち、6以下のものが好ましい。 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は前述のものと同じである。

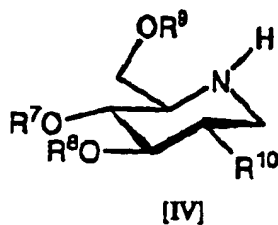


次式(II)において、 $R^5$ 及び $R^6$ は、同一又は異なって直鎖又は分枝鎖状の炭素数1から6の低級アルキルを表し、メチル、エチル、プロピル、ブチルが好ましい。 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は前述のものと同じである。 $R^{21}$ 、 $R^{31}$ 及び $R^{41}$ はそれぞれ $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ として前述したものを表わす。 $X$ は陰イオンを表わす。具体的にはBr、I、Clが挙げられる。



次の一般式(IV)及び(V)で表される本発明に係る化合物は、式(I)で表される本発明に係る化合物を製造するうえで重要な中間体であり、文献未記載の新規物質である。

式(IV)で表されるモラノリンの窒素原子に目的とする置換基を導入し、次いで、脱アシル化することによって目的化合物を製造することができる。

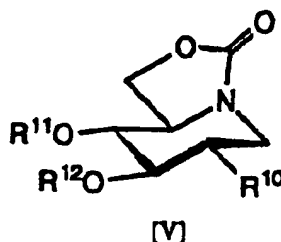


式中 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに異なり、4-O-アセチル-2,6-ジ-O-ベンゾイル-3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル又はα-L-フコピラノシルを表す。 $R^9$ はアシル、 $R^{10}$ はアシルオキ

シ又はアセタミドを表す。 $R^9$ で表わされるアシルとしては反応性に支障がない限り限定されないが、例えば、アシルとして前記したものや、ベンゾイルが挙げられる。

$R^{10}$ で表されるアシルオキシとして、炭素数1から10のものが挙げられる。炭素数2から7のものが好ましく、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ベンジルオキシが好ましい。

さらに、式IVで表される中間体を経由し、目的とする置換基を有するアルデヒド体( $R^{11}CHO$  ( $R^{11}$ は前記の $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ から付け根の $CH_2$ を除いたものを表す))又はハロゲン化物( $R^1X$  ( $R^1$ は前記と同じ、 $X$ はハロゲン))と反応させ、モラノリンのN原子に置換基を導入する方法は、特別な試薬を必要とせずに本発明に係る化合物を製造することができるので、従来と比べて経済的に行うことができる。



式中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は、互いに異なり3-O- $\alpha$ - $\beta$ -D-ガラクトビラノシル、又は2,3,4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-1-フコビラノシルを表し、 $R^{10}$ は前記のものと同じである。

本発明に係る化合物として、後記する実施例に記述する化合物に加え、以下の化合物を挙げることができるが、これらは本発明の化合物の一部を例示するものであって、本発明化合物はこれらに限定されるものではない。

O-(3-O- $\alpha$ - $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[( $\alpha$ -L-フコビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-N-オレイル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルitol ナトリウム塩

O-(3-O- $\alpha$ - $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[( $\alpha$ -L-フコビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-N-ベンゼニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルitol ナトリウム塩

O-(3-O- $\alpha$ - $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[( $\alpha$ -L-フコビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-N-リノイル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルitol ナトリウム塩

O-(3-O- $\alpha$ - $\beta$ -D-ガラクトビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[( $\alpha$ -L-フコビラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-N-アラキドニル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-アロビオニル

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-メチルアロビオニル

1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-メチルアロビオニル

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(5-メチルフルリル)-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(2-フェニル)-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アロビオニル

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(2-フェノキシエチル)-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(3,5-ジヒドロキシプロピル)アロビオニル]-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-

[3-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アロビオニル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-デシル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-ペンタデシル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-エイコシル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-ペンタエイコシル

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-トリアコンチル-  
1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-ペンタトリアコンチル-  
1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-オレイル-  
1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-ヘクセンル-  
1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-リノレイル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-アラキドール-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-ステアロイル-  
1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-[4-(メチルカボコル)アチル]-  
1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-[3-(メチル)アチル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-(5-メチルヘプタリル)-  
1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-デシル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-[3-(2,3-ジヒドロキシニル)アチル]-  
1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルコリトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-(2-フェノキシエチル)-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-

[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-

[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)アロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-デシル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-ペンタデシル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-エイコシル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-ペンタエイコシル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-トリアコンチル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-ヘンタatriaコンチル-

1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩



スキームに示した出発物質である化合物(1)は、本出願人が出願した方法で合成できる(特願平7-106257)。この化合物(1)を、例えば、ベンゼン中、D,L-カンファー-10-スルホン酸性下トリメチルオルトアセテートを室温下反応させることによりガラクトース残基の3位と4位の水酸基にオルトエステル基が導入された化合物を得る。次いで、これを例えば、80%酢酸水溶液、THF、メタノール混媒中、酸加水分解させることによりガラクトース残基の4位水酸基を選択的にアセチル化した化合物(1')が得られる。化合物(2)は、化合物(1')を例えば、N,N-ジメチルホルムアルデヒド(DMF)中、ピリジン三酸化硫黄複合体と室温下反応させ、ガラクトース残基の3位水酸基をスルホン化することにより得ることができる。次いで、この化合物(2)のベンジル基及びベンジルオキシカルボニル基を例えば、塩化パラジウムブラック等の触媒存在下、アルコール中20~60℃で2~72時間接触還元することにより脱保護し、化合物(3)を得る。化合物(3)に、例えばメタノール中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムと目的とする置換体の各種アルデヒド体をpH3~4で作用させることにより、又はN,N-ジメチルホルムアルデヒド中、炭酸カリウム等の適切な塩基存在下、室温~90℃で目的とする置換体のハロゲン化アルキル等を作用させることにより化合物(4)のようなモラノリン残基のN-置換体を得ることができる。これを例えば、メタノール中ナトリウムメチレート等のアルカリで処理し、アセチル基、ベンゾイル基を脱保護することにより本発明に係る化合物(5')が得られる。

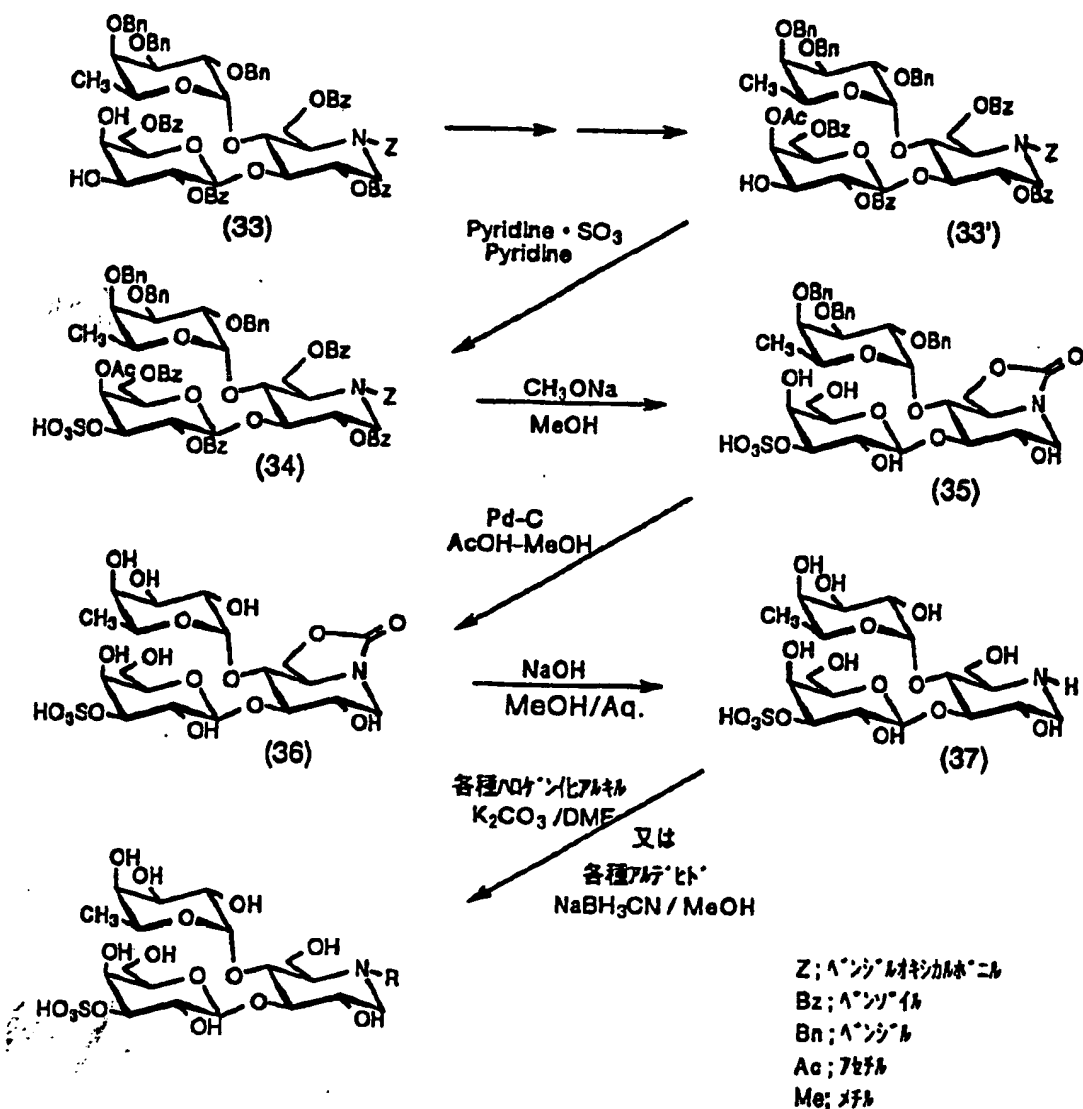
また、別法として化合物(3)を例えば、メタノール中アルカリで処理することによりアセチル基、ベンゾイル基を脱保護して化合物(6)とし、これを例えばメタノール中シアノ水素化ホウ素ナトリウムと各種アルデヒドをpH3~4で作用させることにより、あるいはN,N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム等の適切な塩基存在下、目的とする置換体のハロゲン化物を作用させても、モラノリン残基のN-置換体である本発明に係る化合物(5)が得られる。

モラノリン残基の3位にフコピラノシル残基、4位にガラクトピラノシル残基を有する

モラノリン誘導体についても上記と同様の反応工程で製造を行うことができる。

さらに下記スキームの化合物 (35) のようにモラノリンの窒素原子と 6 位の酸素原子をカルボニルで架橋させた中間体を經由した別法によって本発明に係る化合物を製造することができる。その合成例について、ルイス A 型誘導体の例を用いて以下に説明するが、この製造法と同様にしてルイス X 型誘導体を製造することができる。

本発明に係る化合物の合成スキーム (2)  
(ルイスA型誘導体の合成例)



化合物(33)をスキーム1と同様にアセチル化、スルホン化反応を行って化合物(34)を得る。化合物(34)のベンゾイル基及びアセチル基を、例えば、メタノール中アルカリで10～60℃、2～12時間処理することにより脱保護を行い化合物(35)を得る。化合物(35)のベンジル基を、例えば、パラジウムカーボン触媒存在下接触還元により脱保護すれば化

化合物(36)が得られる。化合物(36)を、例えばメタノール水溶液中アルカリ加水分解処理することにより化合物(37)が得られる。化合物(37)は、スキーム1と同様に、例えばメタノール中シアノ水素化ホウ素ナトリウムと目的とするアルデヒドをpH3~4で作用させることにより、又はハロゲン化アルキルを反応させることによりモラノリン残基のN-置換体である本発明化合物が得られる。また別法として、化合物(35)を、例えばメタノール水溶液中80~100°Cでアルカリ加水分解処理し、メタノール中シアノ水素化ホウ素ナトリウムと各種アルデヒドをpH3~4で作用させて、モラノリン残基のN-置換体を導き、次いで、ベンジル基を、例えば、パラジウムカーボン触媒存在下接触還元により脱保護しても、本発明物が得られる。

このスキーム(2)による方法は、従来の方法と比較して特別な試薬を使用しないので、簡便に製造を行うことができ、さらに、経済的にも有利な利点を有する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明のルイスx型糖鎖とルイスA型糖鎖誘導体の製造に係る実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

なお、比旋光度の測定温度はすべて20°Cである。アシライザーは旭化成社製のMICRO ACILYZERS1を使用した。カートリッジは特に記載がない場合は、AC-110を使用した。

#### 〔合成スキーム(1)によるルイスx型糖鎖誘導体の製造〕

##### 実施例1

O-(3-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-ベンジル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトールナトリウム塩(化合物(5))の合成

##### 工程1

O-(4-O-アセチル-2,6-ジ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(2,3,4-トリ-O-ベンゾイル-α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-2,6-ジ-O-ベンゾイル-N-ベンゾイルオキシカルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-

## D-グルクトール (化合物(1')) の合成

O-(2,6-ジ-O-ベンジル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-2,6-ジ-O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール (化合物(1)) 10.0g をベンゼン(500ml) に溶解し、酢酸トリメチル(19ml) と DL-カンファ-10-スルホン酸 (170mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、さらに有機層を蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(THF)(100ml) メタノール(100ml) と 80% 酢酸(100ml) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を20℃にて減圧濃縮しジクロロメタンに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、蒸留水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(Wako gel C-300, 400g) に供し、メタノールで溶出を行い化合物(1') 10.1g (97.8%) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D = -56.17^\circ$  ( $c=1.093$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_{20}$  として

理論値  $\text{C}=69.31$ ;  $\text{H}=5.66$ ;  $\text{N}=1.05\%$

実測値  $\text{C}=69.22$ ;  $\text{H}=5.68$ ;  $\text{N}=1.27\%$

## 工程 2

O-(4-O-アセチル-2,6-ジ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-3-O-スルホ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-2,6-ジ-O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩 (化合物(2)) の合成

化合物(1') 1.5g を N,N-ジメチルホルムアミド (22ml) に溶解し、ピリジン三酸化硫黄複合体(4.8g) を加え、室温下一晩攪拌した。0℃でメタノール(45ml) を加え1時間攪拌した後、減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィ(Wakogel C300、溶出液: ジクロロメタン-メタノール、20:1) に供した。得られた分画をメタノール(30 ml) に溶解し、イオン交換樹脂アパ-ライト IR 120B ( $\text{Na}^+$ ) を加え室温で1時間攪拌した後、樹脂を濾別し減圧下濃縮乾固して化合物(2) を 4.8g (89.1%) 得た。

FABMS  $m/z$  1412  $[\text{M}-\text{Na}]$

## 工程 3

化合物(3): O-(4-O-アセチル-2,6-ジ-O-ベンゾイル-3-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-2,6-ジ-O-ベンゾイル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール ナトリウム塩 (化合物(3))の合成

化合物(2)4.2gをエタノール(125ml)、酢酸(25ml)に溶解し、活性化したパデジウムブレン(5.1g)を加え、55℃で15時間攪拌し、接触水素添加を行った。パデジウムブレンを濾別し、エタノールで洗い、濾液と洗液を合わせて減圧下濃縮し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(Wakogel C300、溶出液: ジクロロメタン-メタノール、10:1)に供し、化合物(3)を2.2g(70.3%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = +10.5^\circ$  (c=0.42, メタノール)

元素分析  $C_{48}H_{50}NNaO_{21}S \cdot 7/2H_2O$  として

理論値(%) C=52.65 H=5.25 N=1.28

実測値(%) C=52.29 H=4.95 N=1.34

FABMS  $m/z$  1008 [M-Na]

## 工程 4

O-(4-O-アセチル-2,6-ジ-O-ベンゾイル-3-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-2,6-ジ-O-ベンゾイル-N-オレイル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール ナトリウム塩 (化合物(4)) の合成

化合物(3)894mgをメタノール(60ml)に溶解し、シロ水素化触媒ナトリウム(73mg)、オレイルアルデヒド (695mg) を加え酢酸にてpH3 ~4 に調整し、40℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(Wakogel C300、溶出液: ジクロロメタン-メタノール、4:1)に供し、化合物(4)を837mg (74.7%) を得た。

FABMS  $m/z$  1258 [M-Na]

## 工程 5

O-(3-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-オレイル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール ナトリウム塩 (化合物(5)) の合成

化合物(4)803mgをメタノール(60ml)に溶解し、28%ナトリウムチラートメタノール溶液をpH11になるまで加え、30°Cで終夜攪拌した。反応終了をTLCで確認後、2N塩酸で中和して減圧下濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、水→アセトンのグラジエント溶出)に供し、アジライズで脱塩処理後、凍結乾燥し白色粉末として化合物(5)を228mg(44.4%)得た。

元素分析  $C_{36}H_{66}NNaO_{16}S \cdot 3/2 H_2O$  として

理論値(%) C=50.81 H=8.17 N=1.65

実測値(%) C=50.91 H=8.32 N=1.97

FABMS  $m/z$  800  $[M-Na]^+$

## 実施例2

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(2-ヒドロキシ-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルンitol-ナトリウム塩 (化合物(7)) の合成

### 工程 1

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルンitol-ナトリウム塩 (化合物(6)) の合成

化合物(3)1.57gをメタノール(40ml)に溶解し、28%ナトリウムチラートメタノール溶液をpH11になるまで加え、40°Cで終夜攪拌した。反応終了をTLCで確認後、2N塩酸で中和して減圧下濃縮乾固し得られた残渣に水20mlを加え、ジエチルエーテル(20ml)で3回洗浄した。水層を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、溶出液:水)に供し、アジライズで脱塩処理後、凍結乾燥し白色粉末として化合物(6)を730mg (83.5%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -35.6^\circ$  (c=0.48, 水)

元素分析  $C_{31}H_{52}NNaO_{16}S \cdot 3/2 H_2O$  として

理論値(%) C=36.00 H=5.87 N=2.33

実測値(%) C=36.29 H=6.10 N=2.50

FABMS  $m/z$  550  $[M-Na]^+$

## 工程 2

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(2-オキソチル-1,5-ジデキシル-1,5-イミノ-D-グルコトール ナトリウム塩 (化合物(7)) の合成

化合物(6)100mgをN,N-ジメチルホルムアミド (1.8ml) に溶解し、1-ブト-2-ブタリン(100μl)、無水炭酸カリウム(50mg)を加え、30℃で6時間攪拌した。反応終了をTLCで確認後、減圧下濃縮し、得られた残渣に水(4ml)を加え、これをジエチルエーテル(4ml x 3)で洗浄した。水層を減圧下濃縮し、これをカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、水→メタノールのグラジエント溶出)に供して精製し、アジライドにて脱塩し、凍結乾燥を行うことにより白色粉末として化合物(7)を78mg(43.9%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -46.0^\circ$  (c=0.49、水)

FABMS  $m/z$  620  $[M-Na]^+$

## 実施例3

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-[4-(メキシカルボニル)チル]-1,5-ジデキシル-1,5-イミノ-D-グルコトール ナトリウム塩 (化合物(8)) の合成

化合物(6)100mgをN,N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) に溶解し、チル-5-ブトホルレート(240μl)、無水炭酸カリウム(50mg)を加え、80℃で7.5時間攪拌した。反応液に水(10ml)を加え、これをジエチルエーテル(10ml x 3)で洗浄した。水層を減圧下濃縮し、これをカラムクロマトグラフィー(Wakogel C300、溶出液:ジクロロメタン-メタノール-水、5:4:1)に供し、目的とする化合物(8)28mg(24.0%)を白色粉末として得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -44.7^\circ$  (c=0.33、水)

元素分析  $C_{24}H_{42}NNaO_{18}S \cdot 5/2 H_2O$  として

理論値(%) C=39.34 H=6.47 N=1.91

実測値(%) C=39.14 H=6.41 N=1.93

FABMS  $m/z$  664  $[M-Na]^+$

## 実施例4

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(p-メチルベンジル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルツール ナトリウム塩 (化合物(9)) の合成

化合物(6)100mgをメタノール(7ml)に溶解し、p-トルアルデヒド (100μl)、7%水素化鈉ナトリウムを35mg加え、酢酸にてpH3~4に調整し、室温下終夜攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、減圧下濃縮乾固して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、溶出液:水)に供し、精製を行った後、アジライドにて脱塩し、凍結乾燥を行うことにより、白色粉末として目的とする化合物(9)78mg (67.7%)を得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -51.6^\circ$  (c=0.47、水)

元素分析  $C_{26}H_{40}NNaO_{14}S \cdot 3H_2O$  として

理論値(%) C=44.00 H=6.67 N=1.97

実測値(%) C=43.85 H=6.57 N=2.06

FABMS m/z 654 [M-Na]<sup>+</sup>

## 実施例5

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(m-ブロムベンジル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルツール ナトリウム塩 (化合物(10)) の合成

m-ブロムベンズアルデヒド (157mg) を用い、実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(10)を白色粉末として52mg(40.8%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -47.7^\circ$  (c=0.51、水)

元素分析  $C_{27}H_{37}BrNNaO_{14}S \cdot 3/2H_2O$  として

理論値(%) C=39.02 H=5.24 N=1.82

実測値(%) C=39.14 H=5.53 N=1.98

FABMS m/z 718[M-Na]<sup>+</sup>

## 実施例6

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→3)]-N-(2-S-ヒドロキシ-3-ヒドロキシアロピル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩 (化合物(11)) の合成

D-グリセルアルデヒドを用い、実施例4と同様に反応を行い、目的とする化合物(11)を白色粉末として95mg(86.0%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -56.6^\circ$  (c=0.51、水)

FABMS m/z 624 [M-Na]<sup>+</sup>

#### 実施例7

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→3)]-N-(p-n-ヘキシルオキシベンジル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩 (化合物(12)) の合成

化合物(6)400mgとp-n-ヘキシルオキシベンジルアルデヒド(1.7ml)を用い、実施例4と同様に反応を行い、目的とする化合物(12)を白色粉末として280mg(52.6%)得た。

元素分析  $C_{31}H_{50}NNaO_{17}S \cdot 5/2 H_2O$  として

理論値(%) C=46.03 H=6.85 N=1.73

実測値(%) C=45.89 H=6.78 N=1.96

FABMS m/z 740 [M-Na]<sup>+</sup>

#### 実施例8

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩 (化合物(13)) の合成

化合物(6)100mgをメタノール(20ml)に溶解し、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アロピルアルデヒド(131mg)、ジノ水素化ホ素ナトリウムを33mg加え、酢酸にてH3~4に調整し、室温下4時間攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、2N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、減圧下濃乾固して得られた残渣を水に溶解しジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、水からメタノールのグラジエント溶出)に供し、ジヒドロキシ体を得た。これをメタノール5mlに解し、ピリジン1mlと1Mヒドロキシリジン1水和物/酢酸-ピリジン[3:2]溶液(500μl)

を加え室温で30分間攪拌後、ヒドリン溶液800  $\mu$ lを追加し、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(LiChrorep R8、水から30% メタノールのグラジエント溶出)に供し、凍結乾燥を行うことにより、白色粉末として目的とする化合物(13)を84mg(66.9%)を得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -40.5^\circ$  ( $c=0.49$ , 水)

元素分析  $C_{27}H_{42}NNaO_{16}S \cdot 2H_2O$  として

理論値(%) C=42.69 H=6.10 N=1.84

実測値(%) C=42.46 H=6.27 N=1.99

FABMS  $m/z$  700  $[M-Na]^+$

#### 実施例9

O-(3-O-スルホ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[( $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-N-シナミル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩 (化合物(14)) の合成

シナミルロイド(80  $\mu$ l)を用い、実施例3と同様に反応を行い、目的とする化合物(14)を白色粉末として33mg(27.4%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -63.9^\circ$  ( $c=0.46$ , 水)

元素分析  $C_{27}H_{40}NNaO_{16}S \cdot H_2O$  として

理論値(%) C=45.83 H=5.98 N=1.98

実測値(%) C=45.62 H=6.12 N=2.06

FABMS  $m/z$  666  $[M-Na]^+$

#### 実施例10

O-(3-O-スルホ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[( $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)]-N-(4-カルボキシベンジル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩 (化合物(15)) の合成

フマルアルデヒド酸(130mg)を用い、実施例4と同様に反応を行い、目的とする化合物(15)を白色粉末として72mg(58.4%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -51.0^\circ$  ( $c=0.47$ , 水)

元素分析  $C_{26}H_{31}NNaO_{11}S \cdot 3H_2O$  として

理論値(%) C=41.00 H=5.82 N=1.84

実測値(%) C=40.68 H=5.85 N=1.89

FABMS  $m/z$  684  $[M-Na]^+$

#### 実施例11

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(5-メルカプタリル)-1,5-ジデキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩 (化合物(16)) の合成

化合物(3)150mgをメタノール(20ml)に溶解し、5-メルカプタリル(72 μl)、ジソチオ尿素ナトリウム(45mg)を加え酢酸にてpH3 ~4 に調整し、室温にて5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をワカモトゲラフィ(Wakogel C300、溶出液;ジクロロメタン-メタノール、5:1)に供し、N-置換体を得た。これをメタノール(30ml)に溶解し、28%ナトリウムメチレートメタノール溶液を1ml 加え、40℃で2日間攪拌した。反応終了をTLCで確認後、2規定塩酸中和して減圧下濃縮し、少量のメタノールを加え不溶物を濾別後、減圧下濃縮乾固した。これを水に溶解しジエチルエーテルで洗浄後、水層を減圧下濃縮した。得られた残渣をワカモトゲラフィ-(LiChroprep RP18、溶出液;水)に供し、凍結乾燥し化合物(16)を白色粉末として69mg(71.1%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -56.4^\circ$  ( $c=0.45$ , 水)

元素分析  $C_{24}H_{29}NNaO_{11}S \cdot 3/2 H_2O$  として

理論値(%) C=41.50 H=5.95 N=2.02

実測値(%) C=41.45 H=5.99 N=1.94

FABMS  $m/z$  644  $[M-Na]^+$

#### 実施例12

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-2-デキス-1,5-ジデキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩 (化合物(17)) の合成

化合物(3)100mgと2-オキソフェニルヒド (109 μl)を用い、実施例11と同様の反応を行い、目的

とする化合物(17)を白色粉末として22mg(33%)得た。

元素分析  $C_{23}H_{36}NNaO_{16}S_2 \cdot 7/2 H_2O$  として

理論値(%) C=37.70 H=5.92 N=1.91

実測値(%) C=37.83 H=5.79 N=1.87

FABMS  $m/z$  646  $[M-Na]^+$

### 実施例13

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フルピラノシル)-(1→3)]-N-(2-フェノキシカル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩 (化合物(18)) の合成

化合物(6)100mgとβ-7-フェネトール(200μl)を用いて、実施例3と同様の反応を行い、目的とする化合物(18)を白色粉末として25mg(23%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -44.7^\circ$  (c=0.49、水)

FABMS  $m/z$  670  $[M-Na]^+$

### 実施例14

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フルピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(メチル)7-ピロ]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩 (化合物(19)) の合成

化合物(6)120mgと、3-(メチル)7-ピロ(200μl)を用いて実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(19)を白色粉末として105mg(79%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -49.8^\circ$  (c=0.60、水)

FABMS  $m/z$  638  $[M-Na]^+$

### 実施例15

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フルピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシ-3-メチルシナメルヒド(1.4g)をピリジン(30ml)に溶解し、無水安息香酸(2.5g)を

加え、ジエチルアミノピリジン少量を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル中で晶出させた後、濾取した4-ベンゾイルヒス-3-オキシソナムアルデヒド (2.0g)を得た。この化合物150mg、化合物(6)100mgを用いて実施例4と同様の反応を行い、N置換体(90mg)を得た。これをメタノール(3ml)に溶解し、28%ナトリウムチタートメタノール溶液を0.1ml加え、室温で3時間撹拌した。反応終了をTLCで確認後、2規定塩酸で中和して減圧下濃縮した。残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、水から30%メタノールのグラジエント溶出)に供し、脱ベンゾイル体55mgを得た。これをメタノール5ml、酢酸1mlで溶解し、パラジウムブラック50mgを加え、室温下3時間撹拌し、接触水素添加を行った。パラジウムブラックを濾別し、エタノールで洗い、濾液と洗液を合わせて減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、水から30%メタノールのグラジエント溶出)に供し、化合物(20)を22mg(18%)得た。

元素分析  $C_{22}H_{24}NNaO_{16}S \cdot 3/2 H_2O$  として

理論値(%) C=42.40 H=6.37 N=1.82

実測値(%) C=42.48 H=6.37 N=1.77

FABMS  $m/z$  714 [M-Na]<sup>+</sup>

#### 実施例16

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-n-オチル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトールナトリウム塩(化合物(21))の合成

化合物(3)556mgを実施例2工程1と同様の反応を行い、化合物(6)の粗反応物を得た。この残渣をメタノール(20ml)に溶解し、ジソ水素化ホ素ナトリウム(107mg)、オチルアルデヒド(156μl)を加え、酢酸にてpH3~4に調整し40°Cにて7時間撹拌した。反応液を2N水酸化ナトリウム水溶液で中和後、減圧下濃縮し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP18、水→メタノールのグラジエント溶出)に供し、アジゲンで脱塩処理後、凍結乾燥し白色粉末として化合物(21)を339mg(91.6%)得た。

元素分析  $C_{26}H_{28}NNaO_{16}S \cdot 3/2 H_2O$  として

理論値(%) C=43.81 H=7.21 N=1.97

実測値(%) C=43.69 H=7.32 N=2.03

FABMS  $m/z$  662 [M-Na]<sup>+</sup>

#### 実施例17

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール (化合物(22)) の合成

化合物(3)500mgをメタノール(20ml)に溶解し、実施例11と同様の反応を行い、化合物(22)を白色粉末として210mg(89.6%)得た。

元素分析  $C_{27}H_{49}NO_{17}S \cdot 5/2H_2O$  として

理論値(%) C=41.37 H=7.23 N=2.01

実測値(%) C=41.41 H=7.24 N=2.95

FABMS  $m/z$  650 [M-H]<sup>-</sup>

#### 実施例18

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(ヘキサアミド)アロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩 (化合物(23)) の合成

化合物(6)200mgと、3-(n-ヘキサアミド)アロピオンアルデヒド (180mg)を用い、実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(23)を白色粉末として160mg(63%)得た。

元素分析  $C_{27}H_{49}N_7NaO_{17}S \cdot 2H_2O$  として

理論値(%) C=42.40 H=6.99 N=3.66

実測値(%) C=42.15 H=7.00 N=3.73

FABMS  $m/z$  751 [M+Na]<sup>+</sup>, 705 [M-Na]<sup>-</sup>

#### 実施例19

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-[(3-ヘキサアミド)

α-D-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩 (化合物(24)) の合成

化合物(6)200mgと、3-(n-ヘキサメチルアミノ)α-D-マンナリトール (350mg)を用い、実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(24)を白色粉末として180mg (59%)得た。

元素分析  $C_{27}H_{49}N_7NaO_{17}S \cdot 5/2H_2O$ として

理論値(%) C=48.62 H=8.16 N=3.06

実測値(%) C=48.51 H=8.23 N=3.04

FABMS  $m/z$  845  $[M-Na]^+$

実施例20

O-(3-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(n-オクタメチルアミノ)α-D-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩 (化合物(25)) の合成

化合物(6)200mgと、3-(n-オクタメチルアミノ)α-D-マンナリトール (246mg)を用い、実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(25)を白色粉末として183mg(65%)得た。

元素分析  $C_{29}H_{53}N_7NaO_{18}S \cdot 5/2H_2O$ として

理論値(%) C=40.89 H=7.10 N=3.29

実測値(%) C=41.00 H=7.14 N=3.27

FABMS  $m/z$  783  $[M-Na]^+$

実施例21

O-(3-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→3)]-N-n-ドデシル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩 (化合物(26)) の合成

化合物(6)700mgと、ドデシルアミン (1.35ml)を用い、実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(26)を白色粉末として620mg(68.5%)得た。

元素分析  $C_{30}H_{56}NNaO_{16}S \cdot 3H_2O$ として

理論値(%) C=45.27 H=7.85 N=1.76

実測値(%) C=45.25 H=7.66 N=1.69

FABMS  $m/z$  718 [M-Na]<sup>+</sup>

## 実施例22

O-(3-O- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[( $\alpha$ -L-フルピラノシル)-(1→3)]-N-オキダシル-1,5-ジデキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩 (化合物(27)) の合成

化合物(6)500mgを水(5ml)に溶解し、メタノール(50ml)を加えた。酢酸にてpH3-4に調整し、シノ水素化オキ素ナトリウム(274mg)、オキダシルアルデヒド (1.5g)を加えた。これにTHF(40ml)を加え、室温で終夜攪拌した。2N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-300、溶出液:ジクロロメタン-メタノール、2:1)に供した。精製物を少量の水に溶解し、アジライド-(カートリッジ; AC110-20)で脱塩処理後、凍結乾燥し、目的とする化合物(27)を白色粉末として240mg(33.3%)得た。

元素分析  $C_{36}H_{58}NNaO_{14}S \cdot 3H_2O$ として

理論値(%) C=49.13 H=8.48 N=1.59

実測値(%) C=48.90 H=8.45 N=1.68

FABMS  $m/z$  802 [M-Na]<sup>+</sup>

## 実施例23

1,5-ビス{[O-(3-O- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[( $\alpha$ -L-フルピラノシル)-(1→3)]-1,5-ジデキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩]-N,N}-ベンジン (化合物(28)) の合成

化合物(6)960mgを水(10ml)、メタノール(10ml)に溶解し、酢酸にてpH3に調整した。シノ水素化オキ素ナトリウム(40mg)、50%グルタルアルデヒド水溶液(120 $\mu$ l)をこれに加え、室温にて終夜攪拌した後、2N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、減圧濃縮した。得られた残渣を水に溶かし、強酸性陽イオン交換樹脂(ダウケクス 50W X2(H<sup>+</sup>))を充填したカラムクロマトグラフィーに供し、水溶出して得られた画分を減圧下濃縮した。この残渣を80%エタノールで再結晶化しさせて化合物 (28) 320mgを得た。さらに母液をセファデックスG10を充填したカラムクロマトグラフィー(溶出液:水)に供し、得られた精製物を減圧下濃縮して白色粉末の化合物(28)50mgを得て、合計370mgの化合

物(28)を(ガラクトサリド)からの収率45.9%を得た。

FABMS  $m/z$  1169 [M-2Na+H]<sup>+</sup>

#### 実施例24

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-{3-[2-(2-エトキシエトキシカルバミル)アミノ]-1,5-ジデオキシ-1,5-イノ-D-グリセロール}ナトリウム塩(化合物(29))の合成

ジエチングリコールエチルエーテル(6.7g)をピリジン(37.5g)に溶かし、1,1'-カルボニルス-1H-イミダゾール(9.7g)を加え、室温にて1日攪拌した後、0℃に反応液を冷却し、3-アミノ-2-アミノール(10.5ml)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(Wakogel C300、溶出液:酢酸エチル:ヘキサン、2:1→酢酸エチルのグラジエント溶出)に供し、無色のシロップ状化合物3-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシカルバミル)アミノ]-1,5-ジデオキシ-1,5-イノ-D-グリセロール(6.5g, 56%)を得た。ジクロロメタン(200ml)にピリジウムクロロマイト(7.3g)、セライト(6g)を加えて攪拌し、3-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシカルバミル)アミノ]-1,5-ジデオキシ-1,5-イノ-D-グリセロール(4g)をこれに加えて終夜攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(Wakogel C-300、溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1)に供して精製し、無色のシロップ状化合物の3-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシカルバミル)アミノ]-1,5-ジデオキシ-1,5-イノ-D-ガラクトサリド(0.9g, 23%)を得た。この化合物(50mg)と化合物(6)90mgを用いて、実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(29)を白色粉末として60mg(47%)を得た。

元素分析  $C_{28}H_{51}N_2NaO_{20}S \cdot 2H_2O$ として

理論値(%) C=45.68 H=6.70 N=3.39

実測値(%) C=40.63 H=6.85 N=3.49

FABMS  $m/z$  767 [M-Na]<sup>+</sup>

#### 実施例25

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-メチル-N-ブチル-1,5-ジデオキシ-1,5-イノ-D-グリセロールイodate ナトリウム塩(化合物(30))の合成

## 工程 1

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-β-チル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩の合成

化合物(6)3.8gと、β-チルアルデヒド (1.8ml)を用い、実施例4と同様の反応を行い、O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-n-β-チル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩(3.3g,80.8%)を白色粉末として得た。

元素分析  $C_{22}H_{40}NNaO_{16}S \cdot 2H_2O$  として

理論値(%) C=41.05 H=7.05 N=2.18

実測値(%) C=41.20 H=7.05 N=2.34

FABMS  $m/z$  606 [M-H]<sup>-</sup>

## 工程 2

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-メチル-N-β-チル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール イタレート ナトリウム塩 (化合物(30)) の合成

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-β-チル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩50mgを水(1.0ml)、THF(1.0ml)、1N 水酸化ナトリウム (0.3ml)に室温で溶解後、ヨウ化メチル(0.2ml)を加えた。この反応液を室温で2時間攪拌後、さらにメタノール(0.2ml)、1N水酸化ナトリウム(0.2ml)、ヨウ化メチル(1.0ml)を加え、3時間還流した。反応終了後、減圧下濃縮乾固し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(Prep C-18、溶出液:水)で精製し、凍結乾燥することにより目的とする化合物(30)を黄橙色粉末として17mg(28%)得た。

FABMS  $m/z$  620 [M-H-NaI]<sup>-</sup>

## 実施例26

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩 (化合物(31)) の合成

化合物(6)287mgと3-(N-ベンゾキカルボニル)アミノプロピオンアルデヒド (156mg)を用い、実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(31)を白色粉末として295mg(78.0%)得た。

元素分析  $C_{29}H_{44}N_2NaO_{18}S \cdot 3/2H_2O$ として

理論値(%) C=43.99 H=6.11 N=3.54

実測値(%) C=43.96 H=6.29 N=3.48

FABMS  $m/z$  741 [M-Na]<sup>+</sup>

#### 実施例27

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(7-オレインチカルバミル)アミノ]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール (化合物(32)) の合成

化合物(31)を接触水素添加反応して得られたO-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-N-[3-(7-アミノ)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩(18mg)を0.1M炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム緩衝液(pH=9.4ml)に溶解し、7-オレインチカルボネート(I型、36mg)のメタノール(6:1)溶液(0.63ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP-18、溶出液:水)で精製し、凍結乾燥することにより目的とする化合物(32)を黄橙色粉末として13mg(44.7%)得た。

FABMS  $m/z$  997 [M]<sup>+</sup>

[合成スキーム(2)によるルイスA型糖鎖誘導体の製造]

#### 実施例28

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N,6-O-カルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール ナトリウム塩 (化合物(36)) の合成

##### 工程1

O-(4-O-セチル-2,6-ジ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(2,3,4-トリ-O-ベンゾイル-α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-2,6-ジ-O-ベンゾイル-N-ベンゾキカルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルクトール (化合物(33')) の合成

O-(2,6-ジ-O-ベンジル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)]-2,6-ジ-O-ベンジル-N-ベンジルオキカルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-ガラクトール(化合物(33)、10.1g)を実施例1と同様の方法で選択的アセチル化を行った。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタン(300ml)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300ml)、蒸留水(300ml)にて洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して化合物(33')を10.5g(99%)を得た。

FABMS  $m/z$  1356  $[M+Na]^+$

## 工程2

O-(4-O-アセチル-2,6-ジ-O-ベンジル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)]-2,6-ジ-O-ベンジル-N-ベンジルオキカルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-ガラクトール(化合物(34))の合成

化合物(33')5.9gをピリジン300mlに溶解し、ピリジン三酸化硫黄複合体(6.0g)を加え、4時間攪拌した。0°Cでメタノール(65ml)を加えて1時間攪拌した後、減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(300ml)に溶解し、蒸留水(300ml X 2)にて洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール(50ml)に溶解し、イオン交換樹脂アンバーライトIR 120B(Na+)を加え室温で1時間攪拌した後、樹脂を濾別し、減圧下濃縮して化合物(34)を5.5g(86.9%)を得た。これ以上の精製を行うことなく次反応に用いた。

FABMS  $m/z$  1412  $[M-Na]^+$

## 工程3

O-(3-O-スルホ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)]-N,6-O-カルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-ガラクトールナトリウム塩(化合物(35))の合成

化合物(34)5.4gをメタノール(270ml)に溶解し、28%ナトリウムメタートメタノール溶液を28ml加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を2N塩酸で中和した後、減圧下濃縮し、この残渣を少量のジエチルエーテルで洗浄した。メタノール(100ml)を加え、白色の不溶物を濾別後、減圧下濃縮して得られた残

渣をカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP-18, 30%→60%メタノール/水のグラジエント溶出)に供し、化合物(35)を3.1g(91.5%)得た。

元素分析  $C_{40}H_{48}NNaO_{17}S \cdot 3/2H_2O$ として

理論値(%) C=53.57 H=5.73 N=1.56

実測値(%) C=53.40 H=5.61 N=1.68

FABMS  $m/z$  846  $[M-Na]^+$

#### 工程4

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N,6-O-カルボニル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルンitol ナトリウム塩(化合物(36))の合成

化合物(34)3.0gをメタノール(90ml)、酢酸(10ml)に溶解し、10%パラジウムカーボン(2.8g)を加え、水素雰囲気下、40℃で終夜攪拌した。パラジウムカーボンを濾別し、メタノールでこれを洗い、濾液と洗液を合わせて減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP-18、溶出液: 水)に供し、フジイザール(カートリッジ; AC110-20)で生成物を脱塩処理後、凍結乾燥して化合物(35) 1.2g(47.4%)を得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -14.7^\circ$  (c=0.38、水)

元素分析  $C_{49}H_{50}NNaO_{17}S \cdot 5/2H_2O$ として

理論値(%) C=35.41 H=5.47 N=2.17

実測値(%) C=35.16 H=5.68 N=2.12

FABMS  $m/z$  576  $[M-Na]^+$

#### 実施例29

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-n-オクチル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルンitol ナトリウム塩(化合物(38))の合成

## 工程 1

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→4)]-1,5-ジデオキシ-1,5-イノ-D-リットル (化合物(37)) の合成

化合物(36) 1.9gを50%メタノール水溶液(64ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(8.5ml)を加え、90℃で6時間攪拌した。反応終了後、2N塩酸水溶液で中和し、減圧下濃縮し、得られた残渣をリクロマトグラフィー(LiChroprep RP-18、溶出液:水)に供し、アシライザーで生成物を脱塩処理後、凍結乾燥して化合物(37)を0.9g(47.4%)を得た。

元素分析  $C_{14}H_{23}NO_{16}S \cdot 3H_2O$  として

理論値(%) C=35.70 H=6.49 N=2.31

実測値(%) C=35.47 H=6.57 N=2.33

FABMS  $m/z$  550  $[M-Na]^+$

## 工程 2

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→4)]-N-n-オクチル-1,5-ジデオキシ-1,5-イノ-D-リットル ナトリウム塩 (化合物(38)) の合成

化合物(37)100mgとn-オクチルアルデヒド(133μl)を用いて実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(38)89mg(76.3%)を白色粉末として得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -51.4^\circ$  (c=0.52、水)

元素分析  $C_{22}H_{41}NNaO_{16}S \cdot 3H_2O$  として

理論値(%) C=42.21 H=7.36 N=1.89

実測値(%) C=42.26 H=7.17 N=1.97

FABMS  $m/z$  662  $[M-Na]^+$

## 実施例30

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→4)]-N-n-ドデシル-1,5-ジデキシル-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩 (化合物(39)) の合成

化合物(37) 200mgと1-ドデカール(374μl)を用いて実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(39)を白色粉末として111mg(44.1%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -48.7^\circ$  (c=0.56, 水)

元素分析  $C_{30}H_{56}NNaO_{16}S \cdot 2H_2O$  として

理論値(%) C=46.32 H=7.77 N=1.80

実測値(%) C=46.35 H=7.87 N=1.90

FABMS m/z 718 [M-Na]<sup>+</sup>

## 実施例31

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→4)]-N-リノイル-1,5-ジデキシル-1,5-イミノ-D-グルキトール ナトリウム塩 (化合物(40)) の合成

化合物(37) 100mgとリノイルアルデヒド (225mg)を用いて実施例4と同様の反応を行い、目的とする化合物(40)を白色粉末として 99mg(70.6%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -44.3^\circ$  (c=0.59, 水)

元素分析  $C_{36}H_{64}NNaO_{16}S \cdot 3/2H_2O$  として

理論値(%) C=50.93 H=7.95 N=1.65

実測値(%) C=50.72 H=7.80 N=1.81

FABMS m/z 798 [M-Na]<sup>+</sup>

## 実施例32

1,5-ビス{[O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-7エピラノシル)-(1→4)]-1,5-ジデキシル-1,5-イミノ-D-グルキトール]-N,N}-ベンタン (化合物(41)) の合成

化合物(37) 200mgを50%メタノール水溶液で溶解し、50%グルキトール水溶液(33μl)、シノ水

素化酵素ナトリウム15mgをこれに加え、酢酸にてpH3~4に調整し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、2N 水酸化ナトリウム水溶液で中和して減圧下濃縮した。得られた残渣をセファリスG 10を充填したカラムクロマトグラフィー(溶出液:水)に供し、得られた精製物を凍結乾燥して白色粉末の化合物(40)を58mg(グルマルアルデヒドからの収率 27.2%)得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = -64.1^\circ$  ( $c=0.47$ , 水)

元素分析  $C_{41}H_{74}N_2O_{12}S_2 \cdot 6H_2O$ として

理論値(%) C=38.50 H=6.78 N=2.19

実測値(%) C=38.59 H=6.96 N=2.25

### 実施例33

O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-[3-(フルオレインチオアミド)アロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル (化合物(42)) の合成

化合物(37) 110mgを水(2ml)とメタノール(2ml)に溶解し、酢酸を加えてpHを4に調整した後、3-(ベンゾチオキサリル)アロピオンアルデヒド(59.6mg)とジノ水素化酵素ナトリウム(18mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、希水酸化ナトリウム水溶液で中和後 ODS カラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP-18、水から75%メタノールのグラジエント溶出)で精製し、O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-[3-(ベンゾチオキサリル)アロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩の白色粉末 130mgを得た。この化合物(110mg)を酢酸-メタノール(1:10, 22ml)に溶解し、5%パラジウムカーボン(100mg)を触媒として用い、水素雰囲気下、室温、常圧で終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、O-(3-O-スルホ-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→3)-O-[(α-L-フコピラノシル)-(1→4)]-N-[3-アミドアロピル]-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトル ナトリウム塩の粗粉末(80mg)を得た。この化合物(45mg)を0.1M 炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム緩衝液(pH=9, 8ml)に溶解し、フルオレインチオシアネート(I型、90mg)のアセトン-ヒジソル溶液(6:1, 2.3ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(LiChroprep RP-18、水から60%メタノールのグラジエント溶出)で精製し、目的とする化合物(42)を黄橙色粉末として 50mg(68.7%)得た。

FABMS  $m/z$  997 [M]

### [試験例]

#### 1. 培養ヒト白血病細胞HL60のE-セリチン依存性接着に対する本発明に係る化合物の作用 1) E-セリチン依存性HL60/HUVEC接着実験方法

常法に従って採取・培養した継代5世代目のヒト血管内皮細胞(以下、HUVEC と略す)を、1%ボラチンでコートした96ウェルマイクロプレートにウェルあたり $2 \times 10^4$ 個播種した。37°CのCO<sub>2</sub>インキュベーター内で一晩培養した後、細胞層を100  $\mu$ lのRPMI/FCS/HEPES培地(RPMI-1640, 10% FCS, 25mM HEPES, pH7.4)で2回洗浄し、10U/mlのIL-1 $\beta$ を含むRPMI/FCS/HEPESを100  $\mu$ l加え、4時間培養した(活性化)。非活性化細胞における細胞接着を測定するために、同時にRPMI/FCS/HEPESのみ加えたウェル(Basal)を作成した。培養ヒト白血病細胞HL60をFCSを含まないRPMI-1640(RPMI/HEPES)で2回洗浄した後、10mlの0.5%グルタルアルデヒドを含むRPMI/FCS/HEPES培地に懸濁し、水中で20分間固定した。固定後、細胞をRPMI/HEPESにより3回洗浄し、細胞数が $2 \times 10^5$  cells/mlになるようにRPMI/FCS/HEPESを用いて希釈し、使用するまで水中に保存した。

活性化後、HUVECを100  $\mu$ lのRPMI/FCS/HEPESで3回洗浄し、50  $\mu$ lのRPMI/FCS/HEPES(Control)、RPMI/FCS/HEPESに溶解した50  $\mu$ lの各化合物(1mg/ml)あるいは抗E-セリチン抗体(25  $\mu$ g/ml)を添加し、室温で30分間インキュベートした。次に固定化したHL60細胞を $1 \times 10^5$ 個(50ml)ずつ各ウェルに添加し、室温で45分間インキュベートした。各ウェルをRPMI/FCS/HEPESで満たし、マイクロプレート用シールを用いて気泡が入らないように密封した後、プレートを倒置し、1時間静置することにより未結合のHL60細胞を取り除いた。

#### 2) 接着細胞数測定方法

接着細胞数は、HL60細胞内に存在する酵素であるミロペルオキシダーゼ(MPO)の活性により求めた。各ウェルに0.5%臭化ヘキデシトリメチルアンモニウム(HTAB)を含むリン酸緩衝液(50mM, pH 6.0)を50  $\mu$ l加え、室温で30分間インキュベートすることにより、MPOを細胞内から可溶化した。

。同時に同様の処理を施した既知の数のHL60細胞を標準用として96ウェルプレートの一列に準備した。次に0.6mM ジアジソン二塩酸塩、0.4mM  $H_2O_2$ を含むリン酸緩衝液(100mM pH 5.4)を200  $\mu$ l 加え、20分間室温で反応させた後、BIO-RAD 社のModel 3550 MICRO PLATE READERを用いて450nm の吸光度を測定した。標準用の細胞から求めた吸光度より標準曲線を作成し接着細胞数を求めた。実験は各処理について6ウェル用いて行った。各ウェルの接着細胞数よりControl の値を100%とした時の各処理における細胞接着率を求め、6ウェルの平均値と標準誤差を求めた。その結果を表1から表4に示す。

表1

培養ヒト白血病細胞HL60のE-セリチン依存性接着に対する作用(1)

| 試験化合物     | n | 細胞接着率(%)         |
|-----------|---|------------------|
| Control   | 6 | 100.0 $\pm$ 8.7  |
| Basal     | 6 | 25.1 $\pm$ 3.4** |
| 抗E-セリチン抗体 | 6 | 41.0 $\pm$ 5.5** |
| sLex#     | 6 | 55.2 $\pm$ 7.1** |
| 化合物(12)   | 6 | 59.4 $\pm$ 3.6** |
| 化合物(13)   | 6 | 28.4 $\pm$ 1.6** |
| 化合物(14)   | 6 | 67.0 $\pm$ 6.5*  |

\*:  $p < 0.05$  vs Control, \*\*:  $p < 0.01$  vs Control

#: 天然型四糖シリルルイスX

表2

培養ヒト白血病細胞HL60のE-セリチン依存性接着に対する作用(2)

| 試験化合物     | n | 細胞接着率(%)         |
|-----------|---|------------------|
| Control   | 6 | 100.0 $\pm$ 12.1 |
| Basal     | 6 | 5.9 $\pm$ 1.4*   |
| 抗E-セリチン抗体 | 6 | 4.2 $\pm$ 1.1*   |
| sLex#     | 6 | 50.3 $\pm$ 3.2*  |
| 化合物(21)   | 6 | 58.9 $\pm$ 3.8*  |

\*:  $p < 0.01$  vs Control, #: 天然型四糖シリルルイスX

表3

培養ヒト白血病細胞HL60のE-レクチン依存性接着に対する作用(3)

| 試験化合物   | n | 細胞接着率(%)  |
|---------|---|-----------|
| Control | 6 | 100.0±4.3 |
| Basal   | 6 | 13.1±1.2* |
| sLex#   | 6 | 70.2±2.5* |
| 化合物(28) | 6 | 50.6±1.7* |

\*: p&lt;0.01 vs Control, #: 天然型四糖シリアルイスX

表4

培養ヒト白血病細胞HL60のE-レクチン依存性接着に対する作用(4)

| 試験化合物   | n | 細胞接着率(%)   |
|---------|---|------------|
| Control | 6 | 100.0±5.4  |
| Basal   | 6 | 19.0±1.8** |
| sLex#   | 6 | 83.2±3.5*  |
| 化合物(37) | 6 | 63.9±4.0** |
| 化合物(41) | 6 | 53.9±1.0** |

\*: p&lt;0.05 vs Control, #: 天然型四糖シリアルイスX

\*\*:p&lt;0.01 vs Control

## 2. 培養ヒト白血病細胞HL60のP-レクチン依存性接着に対する作用

## 1) 細胞培養

ヒト培養白血病細胞HL60の培養維持は75cm<sup>2</sup>の培養フラスコを用い、10%FCS、0.6mg/ml L-グルタミン、25mM HEPESを含むRPMI-1640(RPMI/FCS/HEPES)を用い37°CのCO<sub>2</sub>インキュベーター(5% CO<sub>2</sub>、95% Air)内で行った。

## 2) 血小板の分離および活性化

3.8%のクエン酸ナトリウムを1/10量含む注射筒を用いてヒト静脈より採血し、より遠心管を用いて1100rpm、7分間の遠心操作を行い多血小板血漿(Platelet Rich Plasma, PRP)を調製し

た。PRP に77mMのEDTAを1/10量加え(終濃度7.7mM)、3000rpm、10分間の遠心操作により血小板を分離した。血小板を77mM EDTA/0.15M NaCl/0.15M トリス-HCl(pH7.4)に懸濁し、3000rpm、15分間の遠心操作して上清を除いた。血小板の沈渣を1mlの $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ フリーハanks液(pH.7.2, Hanks(-))により洗浄し、残留しているEDTAを完全に除いた。血小板をHanks(-)に懸濁し、ウトロビン(持田製薬)を1.0U/ml添加し、10分間室温で活性化した。2%パラホルムアルデヒドを等量加え、室温で1時間固定した。

### 3)血小板の固定化

固定後、体積の1/8量の500mMグリシン/250mM トリス溶液を加えた。室温で15分間放置した後、Hanks(-)を用いて3回洗浄し、血小板数を $1 \times 10^5$  cells/mlに調製した。96ウェルマイクロプレートに0.5  $\mu\text{g}/\text{well}$ のポリ-L-リジンによりコートし、各ウェルに活性化血小板溶液を100  $\mu\text{l}$ ずつ加えた( $1 \times 10^7/\text{well}$ )。プレートを1500rpm、5分間遠心し、上清を取り去った後、0.03%パラホルムアルデヒドを含む $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 添加ハanks液(Hanks(+))を100  $\mu\text{l}$ 加え10分間ウェル底面に血小板を固定化した。ウェルをHanks(+)により3回洗浄した後、5%FCSを含むHanks(+)を用いて室温で2時間ブロッキングした。

### 4)細胞接着の測定

各ウェルをHanks(+)により3回洗浄し、RPMI/FCS/HEPES(Control)、RPMI/FCS/HEPESを用いて表示の終濃度に調製したSLE系化合物を50  $\mu\text{l}$ ずつ添加した。室温で30分間インキュベートした後、50  $\mu\text{l}$ のHL60細胞( $1 \times 10^5$  cells/well)を加え37°Cで30分間静置した。各ウェルをRPMI培地で満たし、気泡が入らないようにマイクロプレート用シールを用いて密封し、プレートを倒置した状態で1時間室温に静置することにより未結合の細胞を取り除いた。

接着した細胞数の算定には、HL60細胞内に存在するミエロペルオキシダーゼ活性を用いた。各ウェルに0.5%の臭化水素酸ジメチルアンモニウム(HTAB)を含むリン酸緩衝液(50mM, pH 6.0)を加え室温で30分間攪拌した。同時に同様の処理を施した既知数のHL60細胞を段階希釈し標準として、96ウェルプレートに50  $\mu\text{l}$ ずつ加えた。0.6mMジテジジニ二酸塩、0.4mM  $\text{H}_2\text{O}_2$ を含むリン酸

緩衝液(100mM pHa 5.4) を200  $\mu$ l ずつ各ウェルに加え、室温で20分間反応させた後、マイクロプレートリーダー(Bio-Rad, Model 3550) を用いて450nm の吸光度を測定した。標準用の細胞より求めた吸光度より標準曲線を作成し接着細胞数を求めた。実験は各処理について6ウェル用いて行った。各ウェルの接着細胞数よりControl の細胞接着数を100%とした時の各処理における細胞接着率を求め、6ウェル間の平均値と標準誤差を求めた。その結果を表5及び表6に示す。

表5

培養した白血病細胞HL60のP-セレクチン依存性接着に対する作用(1)

| 試験化合物   | n | 細胞接着率(%)         |
|---------|---|------------------|
| Control | 6 | 100.0 $\pm$ 6.3  |
| sLex#   | 6 | 72.4 $\pm$ 4.4** |
| 化合物(12) | 6 | 74.9 $\pm$ 4.3** |
| 化合物(13) | 6 | 69.4 $\pm$ 3.9** |
| 化合物(14) | 6 | 70.0 $\pm$ 3.5** |
| 化合物(15) | 6 | 74.2 $\pm$ 4.2** |
| 化合物(16) | 6 | 83.1 $\pm$ 7.0*  |

\*: p<0.05 vs Control, \*\*: p<0.01 vs Control

#: 天然型四糖アリルイヌX

表6

培養した白血病細胞HL60のP-セレクチン依存性接着に対する作用(2)

| 試験化合物   | 濃度(mg/ml) | n | 細胞接着率(%)         |
|---------|-----------|---|------------------|
| Control | -         | 6 | 100.0 $\pm$ 6.2  |
| sLex#   | 1.0       | 6 | 48.4 $\pm$ 2.0** |
| 化合物(21) | 0.3       | 6 | 54.8 $\pm$ 4.4** |

\*\* : p<0.05 vs Control, #: 天然型四糖アリルイヌX

以上のとおり、本発明に係る化合物は、E-セレクチン及びP-セレクチンに対する顕著な細胞接着阻害活性を示した。このことから、本発明に係る化合物は、内皮細胞に存在するセレクチンを拮抗的に阻害することにより、白血球又はガン細胞と内皮細胞との接着を阻害することか

ら、炎症や炎症にともなう血栓形成、リウマチ、虚血、再灌流障害、感染症、免疫疾患、エイズ及びがんの予防、治療等に有用である。

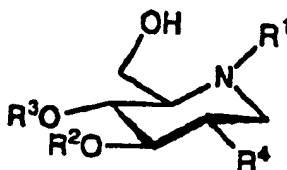
本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%~99.5%、好ましくは0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与することができる。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、組織内投与、局所投与(経皮投与等)又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、組織内投与が特に好ましい。

抗炎症剤としての用量は、年齢、体重、等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調製することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、100mg~3g/日/ヒトの範囲が、好ましくは、500mg~1g/日/ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日1~3回に分割して投与することが望ましい。他の医薬用途においても同様である。

## 請求の範囲

1. 次の一般式 [I] で表されるモラノリン誘導体、その塩又はそれらの溶媒和物。



[I]

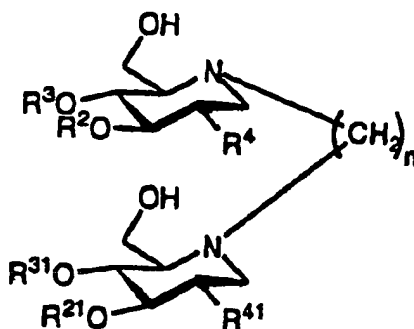
式中 $R^1$ は、①アシル、アルコキシカルボニル、シアノ、アルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルカンスルホンアミド、アルコキシアルコキシアルコキシアミド、アラルキルオキシアミド、水酸基若しくはアリーールオキシで置換された低級アルキル、②ベンゼン環が水酸基、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジアルキルカルバモイル、ニトロ、アシルアミノ、アルキルチオ、モノ若しくはジアルキルアミノ又はカルボキシから選ばれる1から3個の置換基で置換されていてもよいフェニル低級アルキル、③アルキルで置換されていてもよい5員不飽和複素環で置換された低級アルキル、④アルケニル、⑤アリーールアルケニル、⑥高級アルキル、又は⑦3-（フルオレセインチオカルバミル）アミノプロピルを表し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、互いに異なり、ヒドロキシルスルホニル若しくはその金属塩で置換されたガラクトピラノシル又はフコピラノシルを表す。 $R^4$ は、水酸基又はアセタミドを表す。

2. ヒドロキシルスルホニルの金属塩がアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩である請求項1記載のモラノリン誘導体。

3.  $R^2$ は、3位がヒドロキシルスルホニルのナトリウム塩で置換された1-ガラクトピラノシルであり、 $R^3$ は、1-フコピラノシルである請求項1記載のモラノリン誘導体。

4.  $R^2$  が、1-フコピラノシルであり、 $R^3$  が、3位がヒドロキシスルホニルのナトリウム塩で置換された1-ガラクトピラノシルである請求項1記載のモラノリン誘導体。

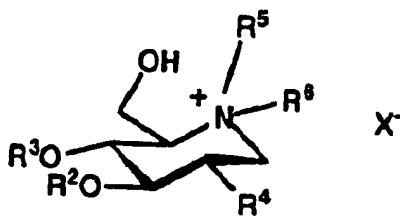
5. 次の一般式 [II] で表されるビスモラノリン誘導体。



[II]

$n$ は1から10の整数を表し、 $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^4$ は請求項1記載のものと同じである。  
 $R^{21}$ 、 $R^{31}$  及び $R^{41}$ は、それぞれ $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^4$ として記載した請求項1のものと同一のものを表わす。

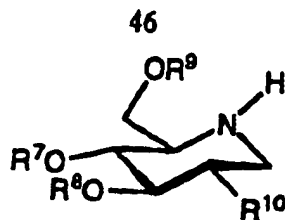
6. 次の一般式 [III] で表されるモラノリン誘導体。



[III]

式中、 $X$ はハロゲンを表し、 $R^5$ 、 $R^6$ は同一又は異なってアルキルであり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は請求項1記載のものと同じである。

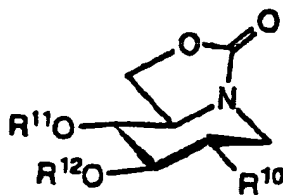
7. 次の一般式 [IV] で表されるモラノリン誘導体。



[IV]

式中 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに異なって、4-O-アセチル-2,6-ジ-O-ベンゾイル-3-O-スルホ- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル又は $\alpha$ -L-フコピラノシルであり、 $R^9$ はアシル、 $R^{10}$ はアシルオキシ又はアセタミドである。

8. 次の一般式 [V] で表されるモラノリン誘導体。



[V]

式中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は、互いに異なり3-O-スルホ- $\beta$ -D-1-ガラクトピラノシル又は2,3,4-トリ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -L-1-フコピラノシルであり、 $R^{10}$ はアシルオキシ又はアセタミドである。

9. 請求項8で表される化合物を還元してフコースの保護基を脱保護し、これを加水分解しモラノリンの脱カルボニル化を行う。次に、これに目的とする置換基を有するアルデヒド体又はハロゲン化物を反応させ、モラノリンの窒素原子に置換基を導入することを特徴とする請求項1、5及び6記載の化合物の製造法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01730

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> C07H17/02, A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07H17/02, A61K31/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                    | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | WO, 9315098, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.),<br>August 5, 1983 (05. 08. 83),<br>Page 1 & EP, 627442, A | 1 - 9                 |
| A         | WO, 9400477, A (Glycomed Inc.),<br>January 6, 1994 (06. 01. 94),<br>Pages 1, 20, 21 & JP, 8-500820, A | 1 - 9                 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
October 29, 1996 (29. 10. 96)Date of mailing of the international search report  
November 12, 1996 (12. 11. 96)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>1</sup> C07H17/02, A61K31/70

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>1</sup> C07H17/02, A61K31/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | WO, 9315098, A (日本新薬株式会社) 5. 8月. 1983 (05. 08. 93) 第1頁 & EP, 627442, A                      | 1-9              |
| A               | WO, 9400477, A (GLYCOMED INCORPORATED) 6. 1月. 1994 (06. 01. 94) 第1、20、21頁 & JP, 8-500820, A | 1-9              |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 10. 96

国際調査報告の発送日

12.11.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452